Aus dem II. Anatomischen Institut
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Willy Schwarz

Die normale Entwicklung der Linse bei der Ratte des Stammes FW 68

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Rainer Heidekrüger
aus Berlin

1973

Aus dem II. Anatomischen Institut
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Willy Schwarz

Die normale Entwicklung der Linse bei der Ratte des Stammes FW 68

INAUGURAL–DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Rainer Heidekrüger

aus Berlin

Referent: Prof. Dr. med. Hans-Joachim Merker
Korreferent: Prof. Dr. med. Willy Schwarz

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 17. August 1973

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Material und Methodik	7
Lichtmikroskopische Befunde	9
Elektronenmikroskopische Befunde	1o
Diskussion	16
Zusammenfassung	24
Literaturverzeichnis	
Bildanhang	

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552710_0029

Einleitung

Die Bildung des Auges und seiner Hilfsorgane nimmt in der Entwicklung eine Sonderstellung ein. Während alle anderen Sinnesorgane sich direkt aus dem Ektoderm bilden und sekundär mit dem Nervensystem in Verbindung treten, ist der nervöse Anteil des Auges ein Teil des Vorderhirnbläschens. Daraus entsteht die Augenblase, die durch den Augenblasenstiel - dem späteren Nervus opticus - mit dem Gehirn in Verbindung bleibt. Aus der Augenblase bilden sich Netzhaut und Pigmentepithel. Der Glaskörper entwickelt sich aus dem Mesenchym. An der Stelle, an der die Augenblase in engen räumlichen Kontakt mit dem Kpfektoderm tritt, entwickelt sich die Linse (Spemann 19o1).

Huschke (1832) hielt die Linse für ein Sekretionsprodukt der aus dem Kopfektoderm eingestülpten Linsenkapsel. Schwann (1839) wies erstmalig die Linsenfasern und ihre Entstehung aus Zellen nach.

Erst Remak (1855) gab die richtige Schilderung der Linsenentwicklung:
Die Linse ist ein Produkt des Ektoderms und entsteht durch einen Einstülpungsvorgang. Die distale oder äussere Wand des Linsenbläschens wird zum Epithel, die proximale Wand bildet die primären Linsenfasern. Die vom Rand erfolgende Faserbildung bedingt das Größenwachstum der Linse. Seither spricht man deshalb vom vorderen bzw. hinteren Linsenepithel und von der Äquatorzone.

Grundlegende Arbeiten über Einzelheiten der Linsendifferenzierung stammen dann von Rabl (1899) und Froriep (19o5): Nach Kontakt der Augenblase mit dem Ektoderm

werden die Zellen an der betreffenden Stelle dichter und größer. Es bildet sich die Linsenplatte; diese senkt sich als Linsengrube in die Öffnung des Augenbechers ein. Die Linsengrube kugelt sich zum Bläschen ab und löst sich schließlich vollständig vom Ektoderm.

Aus dem hinteren Teil des Linsenbläschens wachsen die primären Linsenfasern aus und schließen das Lumen des Bläschens. Weiteres Größenwachstum geht von der Äquatorzone aus.

Spemann (19o1) stellte fest, daß zur Differenzierung von Ektoderm zur Linsenplacode der direkte Kontakt mit dem Augenbläschen notwendig sei. Auch Lewis (19o4) hob den Einfluß des Neuroepithels hervor.

Diese klassischen Vorstellungen sind auch heute im Prinzip richtig. Die Entwicklung von Elektronenmikroskopie und Biochemie ließen hoffen, über Induktion und Differenzierung genauere Aussagen machen zu können:

McKeehan (1951) trennte das Augenbläschen vom Ektoderm durch eine undurchlässige Membran ab - eine Differenzierung des Ektoderms zur Linsenanlage findet nicht statt. Ersetzt man diese Membran durch einen Filter, der moleküldurchlässig ist, so kommt es zur Ausbildung einer Linsenplacode.

Hunt (1961) beschrieb zwischen Augenbecher und Linsenanlage einen Spalt mit elektronendichtem Material und Filamenten. Glykoproteinhaltiges Material wurde biochemisch isoliert, das induktive Substanzen beinhalten soll.

Rabaey und Lagasse (1965) bestimmten mit biochemischen Methoden den Zeitpunkt der Differenzierung vom Ekto-

derm zur Linsenplacode durch den Nachweis der spezifischen Linsenproteine (γ-Kristalline).

Vor dem Auftreten von Kristallinen beschreiben Zwaan (1968) und McKeehan (1951) morphologische Veränderungen in den Zellen der Linsenanlage. Erst bei Beginn der Invagination lassen sich in den basalen Zellanteilen, die dem Augenbläschen am nächsten liegen, mit Hilfe der Immunelektrophorese spezifische Linsenproteine nachweisen. Vor der Proteinproduktion machen die Zellen noch einen Zellzyklus durch. Zur Teilung ziehen die Kerne zum Lumen des Linsenbläschens hin und teilen sich dort. Nach der Teilung verlängern sich die Tochterzellen, und die Kerne kehren zur Basis zurück. An dieser Kernwanderung sollen die Mikrotubuli beteiligt sein, die - ähnlich wie im Neuralrohr - in den langgestreckten Linsenfasern zu finden sind (Zwaan 1970).

Die Differenzierung des Ektoderms zur Linse erreicht ihren Höhepunkt in der Umwandlung von kernhaltigen zu kernlosen und organellarmen Linsenfasern, die aber weiterhin ihr Strukturprotein - die γ-Kristalline - produzieren.

Papaconstantinou (1967) konnte mit Actinomycin D (das Antibiotikum Actinomycin D hemmt die Bildung von m-RNA, indem es sich mit dem Guanin in der Doppelstrangform des DNA verbindet) eine Hemmung der Proteinsynthese in den Epithelzellen der Linse erreichen. Die Produktion der spezifischen Linsenproteine in den Linsenfasern und in der germinativen Zone (Äquatorzone) ließ sich nicht verhindern. Hier muß also die m-RNA eine lange Halbwertszeit besitzen.

Gross et al. (1970) wiesen eine Abnahme der Ribonucleaseaktivität bei der Differenzierung von Epithel- zu

Linsenzellen nach. Diese Verminderung der Enzymaktivität scheint die hohe Lebensdauer der m-RNA zu bewirken.

Reeder und Bell (1965) zeigten in autoradiographischen Studien, daß in der Linse sowohl lang- als auch kurzlebige m-RNA zu finden ist.

Mit den Vorgängen, die bei der Ablösung der Linsenanlage und bei der Invagination der Linsenplatte stattfinden, befassen sich ebenfalls eine Reihe von Autoren.

Rabl (1899) beschreibt in den Zellen am Rande der Linsengrube lichtbrechende und durch Kernfärbemittel gut anfärbbare Körper. Er hält dieses Material für Zelleinlagerungen.

Elektronenoptische Untersuchungen haben gezeigt, daß am Rande der Linsengrube Nekrosen auftreten, durch die die Linsenanlage aus dem Ektodermverband losgelöst wird, um dann die Abkugelung zum Linsenbläschen zu erleichtern oder sogar erst zu ermöglichen (Heidekrüger und Merker 1971). Ober die Bedeutung dieses physiologischen Zelltodes während der normalen Entwicklung sind von Schweichel (197o) eingehende elektronenoptische Untersuchungen angefertigt worden. Parallel zur Oberfläche der Linsenplatte bzw. Grube werden im Elektronenmikroskop Filamente gesehen, die durch koordinierte Kontraktion den Abkugelungsvorgang von Linsengrube zu Linsenbläschen bewirken sollen (Heidekrüger und Merker). Auch das Auftreten von Mikrotubuli in den Zellen der primären Linsenfasern und an der Äquatorzone soll an der Formgebung beteiligt sein (Wrenn und Wessells 1969, Byers und Porter 1964).

Mit der Bildung der extrazellulären, basalmembranähnlichen Linsenkapsel befassen sich O'Rahily 1966, Cohen 1965, Young und Ocumpaugh 1966, v. Sallmann und andere 1969, Wulle und Lerche 1969:

Die erste Schicht der Linsenkapsel ist die ausgestülpte Basalmembran des Ektoderms. Obwohl die Basalmembran typischerweise ein Produkt des Mesenchyms ist (v. Bruchhausen und Merker 1965 und 1967), soll das Material für das Kapselwachstum von den ektodermalen Linsenzellen geliefert werden. Antikörper gegen die Basalmembran von Niere und Placenta reagieren auch mit der Linsenkapsel (Roberts 1957). Das basalmembranähnliche Aussehen könnte also tatsächlich auf eine ähnliche chemische Zusammensetzung hinweisen.

Trotz dieser zahlreichen Vorarbeiten mußten wir bei der Bearbeitung teratologischer Probleme erkennen, daß gerade auf elektronenoptischem Gebiet noch zahlreiche Fragen nicht beantwortet sind. Diese Fragen betreffen sowohl sachliche Probleme der Entwicklung, z.B. die Streckung der Linsenfasern, die Lösung des Bläschens vom Ektodermverband und die Entstehung der Linsenkapsel, als auch Probleme der zeitlichen Sequenz. Bei teratologischen Experimenten bei einem Tierstamm wie der Ratte, die nur 21 Tage trägt, ist es unbedingt erforderlich, die einzelnen Entwicklungsstadien zeitlich genau zu lokalisieren. Solche genauen Zeittabellen fehlen bei der Ratte.

In dieser Arbeit sollen deshalb die einzelnen Differenzierungsschritte, die sich vom Tag 12 bis Tag 2o der Schwangerschaft an der normalen embryonalen Rattenlinse abspielen, elektronenoptisch untersucht werden, um die Phasen festzustellen, die durch teratoge-

nen Einfluß besonders gefährdet sind.

Auch mit dem Vorgang der Gestaltsänderung der Zellen und der Linsenanlage selbst, sowie mit der Struktur und Funktion der Mikrotubuli soll sich diese Arbeit befassen. Weiterhin soll versucht werden, morphologische Äquivalente für typischen Linsenproteine - die sogenannten Kristalline - zu finden. Ebenso soll auf Bildung und Wachstum der Linsenkapsel näher eingegangen werden.

Material und Methodik

Untersucht wurden Rattenembryonen vom Tag 12 bis Tag 2o nach der Befruchtung. Um den genauen Zeitpunkt der Schwangerschaft zu bestimmen, wurden Ratten eines Wistar Inzucht Stammes (Paderborn FW 68/69) bei verschobenem Tag-Nacht-Rhythmus gehalten. Die Paarung, die normalerweise zwischen 24 h und 2 h stattfindet, erfolgte in der Zeit von 7.3o h bis 9 h.

Die Rattenweibchen wurden im Präostrus den Böcken zugesetzt, und anschließend wurde das Vaginalsekret auf Spermien untersucht. Da um 8 Uhr bereits 8o % der Rattenweibchen einen positiven Spermienabstrich aufwiesen, wurde dieser Zeitpunkt als Stunde Null festgesetzt. Die folgenden 24 Stunden werden als Tag Null bzw. 1. Tag bezeichnet. Zwischenwerte erhalten die entsprechende Stundenzahl, die seit 8 Uhr vergangen ist.

Für die elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden die Embryonen nach Decapitation des Muttertieres aus dem Uterus entnommen und in einer modifizierten Karnowskylösung mehrere Stunden fixiert (3 % Glutaraldehyd, 3 % Paraformaldehyd in o,1 M Kakodylatpuffer ph 7,2). Daran schloß sich eine Nachfixierung in 1 %-iger Osmiumsäre an, die Entwässerung in der Acetonreihe und schließlich die Mikropaleinbettung (Firma Ferak Berlin) in Petrischalen.

Nach Anspitzen der gehärteten Mikropalblöcke wurde unter dem Stereomikroskop die Hirnanlage bis auf Höhe des Zwischenhirns mit der Rasierklinge abpräpariert. Zur genaueren Orientierung erfolgte mit dem handgetriebenen Servall Mikrotom die Herstellung von

SemidÜnnschnitten, die auf dem Objektträger mit einer 1 %igen Giemsalösung angefärbt wurden.

War die Linsenanlage gefunden, wurden jetzt mit dem CKB Ultratom DÜnnschnitte fÜr das Elektronenmikroskop angefertigt, die mit Bleizitrat und Uranylacetat Kontrast erhielten.

Die Präparate wurden bei einer Primärvergrößerung von 1 : 15oo bis 1 : 3oooo im Siemenselmiskop 1 und 1a fotografiert. Bei der Herstellung der AbzÜge erfolgte eine erneute Vergrößerung um das 3,5-fache. Diese Bilder dienten dann der Auswertung.

Lichtmikroskopische Befunde

Bei lichtmikroskopischen Untersuchungen wird am Beginn des Tages 12 die Linsenplacode sichtbar.

Auf Semidickschnitten kann man am Rand der Placode nekrotische Zellen und verschiedene Stadien des Zellunterganges bzw. Phagozytose- und Abbauvorgänge der ZelltrÜmmer erkennen. Diese Nekrosen spielen sich zirkulär um die Linsenplacode ab und können mit der Vitalfärbung (z.B. Nilblausulfat) gut sichtbar gemacht werden.

Am Ende des Tages 12 ist die Bildung des Linsengrübchens und dessen Umwandlung zum Linsenbläschen vollzogen.

Am Tag 13 wächst das hintere Linsenepithel aus und füllt als primäre Linsenfaser ungefähr die Hälfte des Linsenbläschenlumens.

Am Tag 14 haben die hinteren Linsenfasern das vordere Epithel erreicht und das Lumen des Linsenbläschens ist hiermit geschlossen.

Ober die weiteren Feinmechanismen der Linsenentwicklung geben uns die elektronenoptischen Aufnahmen bessere Auskunft als unsere lichtmikroskopischen Orientierungsschnitte.

Elektronenoptische Befunde

Früher Tag 12 (Abb. 1)

Die kubischen Zellen des Kopfektoderms nehmen als erstes Zeichen ihrer Differenzierung zu Linsenzellen eine gestreckte Form an. Es bilden sich schmale lange Zellen mit großem Kern und ausgeprägtem Nucleolus. Das Cytoplasma enthält viele freie Ribosomen. In den basalen Zellanteilen, die dem Augenbecher am nächsten liegen, sieht man mehr Mitochondrien und rauhes endoplasmatisches Reticulum als in den apikalen Zellanteilen. Basal findet man vereinzelt "elektronendichtes Material". Es besteht aus schlecht abgrenzbaren, unregelmäßigen Plaques aus feingranulärem bis homogenem Material von etwas stärkerer Elektronendichte als das umgebende Hyaloplasma.

Mikrotubuli sind zunächst noch nicht zu sehen.

Die Basalmembran der Epithelzellen geht als zukünftige Linsenkapsel auf die Linsenanlage in gleicher Stärke und kontinuierlich über.

Auf unseren Bildern läßt sich kein direkter Kontakt zwischen Ektoderm bzw. Linsenanlage und Augenbläschen nachweisen. Man findet einen o,5 - 5μgroßen Spalt, in dem sich wenig feinfilamentöses Material befindet (Abb. 2). Plumpe und kurze Ausstülpungen von basalen Zellanteilen der Linsenanlage erstrecken sich in diesen Spalt hinein und durchstoßen die Basalmembran, ohne jedoch Zellen des Augenbläschens bzw. Augenbechers zu berühren.

Das sich zur Linse entwickelnde Epithel, das bisher einreihig und einschichtig war, streckt sich. Es ent-

steht eine mehrreihige Linsenplacode mit großen Interzellularräumen. Die oberen Zellen der Placode stehen durch "zonulae occludentes" und "close contacts" in enger Beziehung zu ihren Nachbarzellen. Diese Kontaktstellen zeichnen sich dadurch aus, daß bandförmig um die Zelle die äußeren Lamellen der benachbarten Zellmembranen verschmelzen oder wenigstens sich stark annähern.

Parallel zur Oberfläche ziehen durch das Cytoplasma im Zellapex Bündel von 4o - 6o Å dicken Filamenten, die jeweils an der Innenseite der Zellmembran in Höhe der Kontaktstellen ansetzen (Abb. 3).

Zu dem Zeitpunkt, an dem die Linsenplacode zum Linsengrübchen wird (Mitte Tag 12), findet man am Obergang Placode-Ektoderm alle Stadien des Zellverfalls und der Phagozytose der entstehenden Zelltrümmer:

Das Zytoplasma dieser zugrundegehenden Zellen verdichtet sich, der Verlauf der Zellmembran wird unregelmässig. Es bilden sich Ausstülpungen aus den Zellen, die sich abschnüren und von den Nachbarzellen aufgenommen werden. In diesen Zellen sind die Fragmente der phagozytierten Zellen noch einige Zeit in Vakuolen zu sehen. Dann kommt es nach einer Auflockerung zu einer zunehmenden Verdichtung der Einschlüsse. In diesen elektronendichten Phagolysosomen lassen sich keine cytologischen Einzelheiten mehr nachweisen. Es überwiegen granuläres Material oder myelinartig gepackte Membranbruchstücke (Abb. 4 und 5).

Die Zelluntergänge in der Peripherie der Placode führen zu fast vollständiger Ausstanzung oder Loslösung

der Linsenanalge aus dem ektodermalen Gewebeverband. Der Abkugelungsvorgang kann so ungestört vor sich gehen und ist am späten Tag 12 beendet.

Tag 13

Am Tag 13 wachsen aus dem hinteren Linsenepithel die primären Linsenfasern in das Lumen des Bläschens (Abb. 6). Dadurch entstehen schmale hohe Zellen mit ovalem Kern und großem Nucleolus. Das Zytoplasma ist besonders im Zellapex reich an freien Ribosomen, rauhem endoplasmatischen Reticulum und Mitochondrien vom Cristae Typ. Hier treten auch die in den Zellen der Linsenplacode beschriebenen Filamente - parallel zur Oberfläche - und Kontaktstellen reichlich auf.

In das elektronenoptisch leere Lumen des Linsenbläschens ragen aus den primären Linsenfasern vereinzelt Cilien. An den Cilien, die noch nicht das Lumen erreicht haben, sind an beiden Seiten der Cilienscheide kleine Bläschen zu sehen. In diesem Stadium treten in unseren Bildern erstmalig Mikrotubuli in den sich streckenden Faserzellen auf (Abb. 7).

Die Linsenkapsel besteht am Tag 13 teilweise nur aus der Basalmembran. An einigen Stellen wird jedoch schon eine zweite Lamelle gebildet (Abb. 8). In den Linsenzellen liegen dicht unter der basalen Zellmembran elektronendichte Granula, die mit der Synthese der Basalmembran in Verbindung gebracht werden könnten. Andererseits hat es den Anschein, als ob das Material für die Kapsel von Mesenchymzellen, die sich im primären Glaskörper nahe der Linse befinden, produziert wird (Abb. 9). Diese Zellen haben viele Mitochondrien

und rauhes endoplasmatisches Reticulum. Sie sondern fibrilläres Material ab, das sich an die Basalmembran anlagert und so die zweite Schicht der Linsenkapsel durch appositionelles Wachstum bilden könnte.

Die vorderen Epithelzellen weisen - abgesehen von ihrer geringeren Länge - keine wesentlichen Unterschiede zu den primären Linsenfasern auf. Allerdings konnten hier keine oder nicht so viele Microvilli beobachtet werden. Wie am hinteren Pol des Linsenbläschens finden wir auch zwischen den Epithelzellen grosse Interzellularräume.

Tag 14

Das Lumen des Linsenbläschens ist so gut wie geschlossen (Abb. 1o). Nur vereinzelt treten zwischen vorderem Epithel und den primären Linsenfasern größere Spalträume auf. Die primären Linsenfasern haben als Zeichen ihrer Ausdifferenzierung größtenteils die Zellkerne verloren (Abb. 11). Der Kernverlust der Zellen muß sehr schnell und generalisiert auftreten, denn in unseren Aufnahmen sind weder vorgeschädigte Kerne noch Kernreste zu finden. Die Mitochondrien verlieren ihre Cristae Struktur und ähneln unspezifischen Vakuolen, das endoplasmatische Reticulum ist kaum noch erhalten. Das Cytoplasma ist jedoch voll von Polysomen. In den Zellen treten zu diesem Zeitpunkt reichlich kleine Golgi Apparate auf. Die Ablagerung des beschriebenen unscharf begrenzten, schwach elektronendichten Materials wird zunehmend deutlicher. Auffällig ist das vermehrte Auftreten von "zonulae occludentes" und "tight junctions" zwischen den Linsenfasern (Abb. 12).

Im vorderen Linsenepithel sind Kern und Zellorganellen vollständig erhalten (Abb. 13). Die Epithelzellen zeichnen sich besonders an der Kapselseite durch zahlreiche Mitochondrien und rauhes endoplasmatisches Reticulum aus. Die großen Interzellularräume sind nicht mehr vorhanden bzw. sehr klein geworden.

Das weitere Linsenwachstum erfolgt jetzt vom Äquator, d.h. von der germinativen Zone aus. An dieser Stelle verlängern sich laufend die Epithelzellen und differenzieren sich zu Linsenfasern, die ebenfalls ihren Zellkern verlieren. In diesen langwachsenden Fasern findet man vermehrtes Auftreten von Mikrotubuli.

Dicht außerhalb der Linsenkapsel liegen Kapillaren, die die spätere tunica vasculosa lentis bilden. Die Linsenkapsel selbst besteht am Tag 14 bereits aus mehreren Lamellen (Abb. 14). Das weitere Dickenwachstum scheint nach unseren Bildern sowohl durch Apposition von Filamenten, die von Mesenchymzellen im Bereich des späteren Glaskörpers gebildet werden, als auch homogen vom Epithel selbst zu geschehen (Abb. 15).

Tag 15

Der Spalt zwischen vorderem Epithel und Linsenfasern (hinteres Linsenepithel) ist vollständig geschlossen (Abb. 16). Zwischen beiden Zellarten haben sich ausgeprägte Membranbeziehungen entwickelt. Deutlich sind Unterschiede erkennbar: Die vorderen Epithelzellen besitzen Kerne und Zellorganellen, die hinteren haben ihre Kerne und einen großen Teil der Organellen fast vollständig verloren. Es fällt die starke Ablagerung von elektronendichtem Material in den Linsenfasern auf,

welches das Cytoplasma dichter und dunkler erscheinen läßt.

Von der Äquatorzone erfolgt am Tag 15 weiterhin verstärkt die Umwandlung von Epithel- zu Linsenzellen. Auch finden sich in den lang auswachsenden Fasern wieder zahlreiche Mikrotubuli, die in Längsrichtung der Zellen verlaufen (Abb. 17).

Tag 16 und 17

Im Laufe der folgenden Tage ist keine wesentliche Veränderung in der Linsenentwicklung festzustellen. Der Kernverlust der Linsenfasern ist jetzt vollständig (Abb. 18). Die Zahl der freien Ribosomen ist ungefähr konstant geblieben, vereinzelt sieht man noch Mitochondrien. Die Membranverknüpfungen zwischen den Zellen sind noch mehr ausgeprägt. Es kommen zahlreiche Kontaktstellen - besonders tight junctions und close contacts - vor. Diese Stellen sind außerdem noch durch Verdichtungen des anliegenden Cytoplasmas charakterisiert (Abb. 19).

Noch spätere Beobachtungen der Linsenzellen kurz vor Ende der Schwangerschaft zeigen die typisch hexagonale Form der Faserzellen mit Membranverdichtungen an den Eckpunkten und größere Ansammlungen von elektronendichtem Material wie es in früheren Stadien beschrieben wurde.

Diskussion

Differenzierung von embryonalem Gewerbe läuft in einer bestimmten Reihenfolge ab. Der erste Schritt, der stattfindet, ist die Induktion. Bei der Linsenentwicklung nähert sich - wie schon in der Einleitung erwähnt - die Augenblase dem Kopfektoderm und übt einen induzierenden Einfluß auf das darüberliegende Epithel aus. Daß der induzierende Einfluß von der neuralen Retina des Augenbechers herrührt, ist durch mannigfaltige Untersuchungen schon am Anfang dieses Jahrhunderts bewiesen (Spemann 19o1, Lewis 19o4, Dragomirow 1929, Holtfreter 1933). Die Versuche von McKeehan (1951) zeigen, daß für die Induktion der direkte Kontakt der neuralen Retina mit dem Kopfektoderm nicht notwendig ist. Auch auf unseren Bildern wurde nie ein direkter Kontakt zwischen neuraler Retina und Kopfektoderm festgestellt. In dem engen Spalt zwischen beiden Geweben findet man elektronenoptisch Verdichtungen und feinfilamentöses Material.

In den Zellanteilen der neuralen Retina, die sich direkt an diesem Spalt befinden, läßt das vermehrte Auftreten von Zellorganellen (rauhes endoplasmatisches Reticulum, Mitochondrien und Golgi Apparate) auf eine gesteigerte Zellaktivität schließen, die man mit der Produktion induzierender Substanzen in Zusammenhang bringen könnte. Unsere Bilder sprechen nicht gegen die Vorstellung, daß diese Stoffe, die in den neuralen Retinazellen gebildet, gespeichert und in den Spalt abgegeben werden, in den Zellen des Kopfektoderms die induzierende Funktion ausüben, die schließlich zur Ausbildung einer Linse führen. Hunt (1961) wies in seiner

Arbeit schon auf diesen "Spalt" mit "clouds" von elektronendichtem Material hin. Seiner Ansicht nach sollen die Verdichtungen in diesem Spalt RNS-haltiges Material enthalten. Morphologische Untersuchungen führen aber hier nicht weiter, da diese Strukturen im Elektronenmikroskop nicht identifiziert werden können. Biochemisch müßte man versuchen, die Substanzen zu isolieren und ihren "Organisator Effekt" auf das Kopfektoderm zu prüfen. Von Tiedemann (1968) wurde an Amphibien ein RNA-haltiges Protein isoliert, das induzierende Eigenschaften besitzt. Auf jeden Fall ist die Linseninduktion ein geeignetes System, diese Vorgänge weiter zu untersuchen. Wahrscheinlich ist es leichter, eine induzierende Substanz aus zwei durch einen Zwischenraum abgetrennte Gewebearten zu isolieren, als es bei direktem Zellkontakt möglich wäre.

Schließlich kann man die Umwandlung von Ektoderm zu Linsenzellen nicht nur an morphologischen Veränderungen erkennen, sondern auch durch das Auftreten der spezifischen γ-Kristalline läßt sich die Differenzierung biochemisch mit immunologischen Methoden gut nachweisen. Nach Shubert et al. (197o) treten am Tag 13 im Cytoplasma der auswachsenden primären Linsenfasern - aber nicht im vorderen Linsenepithel - Kristalline auf. Zum Zeitpunkt, an dem das Lumen des Linsenbläschens sich schließt, ließen sich die Kristalline verstärkt in den primären Linsenfasern nachweisen. Die von der Äquatorzone auswachsenden sekundären Linsenfasern zeigen auch die Produktion der spezifischen Linsenproteine. In den vorderen Linsenepithelzellen wurde dann schließlich das Auftreten von Kristallinen in der Nähe der Äquatorzone am Tag 15 ebenfalls festgestellt.

Es besteht die Frage, ob diese biochemischen Befunde sich mit unseren elektronenoptischen Bildern in Einklang bringen lassen. Man könnte allerdings das nur schlecht abzugrenzende gering elektronendichte Material im Hyaloplasma damit in Verbindung bringen. Das Auftreten dieses Materials in den Linsenfasern im Laufe der Entwicklung zeigt, daß es den spezifischen Linsenproteinen entsprechen könnte.

Während man über Schritte und chemische Substanzen der Induktion und Differenzierung in den frühen Stadien noch keinen rechten Einblick hat, kann über die Regulierung der Proteinsynthese während der Linsenentwicklung genauere Aussagen machen: Oberraschend sind Befunde, nach denen auch noch lange nach Kernverlust, typische Linsenproteine gebildet werden. Zur Erklärung dieses eigenartigen Phänomens können Untersuchungen mit Actinomycin D verwendet werden.

So zeigte Papaconstantinou et al. (1966), daß die Bildung von Linsenprotein in den vorderen Epithelzellen der Linse durch Actinomycin D gehemmt werden kann, wogegen die Synthese dieser Proteine in den Linsenfasern eher von diesem Antibiotikum stimuliert wird.

Die Ergebnisse von Papaconstantinou (1967 und 1968) und ähnliche von Scott und Bell (1965) führen zum Schluß, daß die Bildung von Linsenprotein vor der Faserbildung von kurzlebiger m-RNA abhängig ist, was eine fortlaufende Produktion dieser m-RNA im Zellkern erfordert. Dagegen wird die Bildung von Linsenprotein in den primären Linsenfasern von langlebiger m-RNA bewerkstelligt.

Diese biochemischen Untersuchungen lassen sich wiederum gut mit unseren morphologischen Ergebnissen korrelieren, die den Kernverlust zeigen und damit das Ende weiterer m-RNA Produktion. Auch das immer stärkere Auftreten von elektronendichtem Material und das Zunehmen von Polysomen in den fertigen Faserzellen läßt auf die weitere Produktion von Kristallinen schließen, welche durch langlebige m-RNA veranlaßt wird.

Die Vorgänge, die am Rande der Linsenplacode durch auftretende Nekrosen zur Loslösung aus dem ektodermalen Gewebeverband führen, sind sicher für die Differenzierungsmechanismen der Linse sehr wichtig. Die Linsenanlage wird hierdurch dem Einfluß des benachbarten Ektoderms entzogen. Es muß angenommen werden, daß die Epithelzellen durch bestimmte Zellkontakte - wahrscheinlich die zonulae occludentes - untereinander durch Molekülaustausch (10000 MG) in Verbindung stehen. Diffusible Induktionsstoffe könnten dadurch größere Areale erreichen. Jetzt aber bleiben die Substanzen, die Induktion und Determinierung der Linse bewirken, auf ein relativ enges Aktionsgebiet beschränkt.

Die Nekrosevorgänge hemmen also durch Unterbrechung der Zellkontakte die interzelluläre Kommunikation. Die Eigenschaft von Epithelverbänden zur transzellulären Informationsübertragung muß deshalb bestimmt bei der Erklärung von Induktionsvorgängen berücksichtigt werden.

Die auslösende Ursache für die Entstehung dieser Nekrosen ist noch nicht bekannt. Wahrscheinlich werden Vorgänge, die sich auf der Ebene der Transskription und Translatation abspielen, gehemmt (Webster und Gross

197o, Schweichel und Merker 1972). Eine Ursache, wie z.B. das Fehlen von Blutgefäßen, läßt sich für das Entstehen dieser Nekrosen nicht verantwortlich machen, zumal das Auftreten der tunica vasculosa lentis erst zu einem späteren Zeitpunkt beschrieben wird und die Ernährung des embryonalen Gewebes zu dieser Zeit wohl durch andere Mechanismen, z.B. Diffusion, zu erklären ist.

Abgesehen von der Bedeutung für die Differenzierung der Linsenanlage dürfte die Loslösung der Linsenplacode für die Formgebung der zukünftigen Linse von Nutzen sein. Frei von der Verspannung durch das benachbarte Gewebe kann durch Kontraktion des apikalen Filamentsystems die Abkugelung der Linsenplacode zur Linsengrube bzw. zum Linsenbläschen geschehen. Das morphologische Substrat für diesen Vorgang stellen dünne Filamente (3o - 5o Å) dar, die parallel zur Oberfläche zwischen den zonulae occludentes im Apex der Zellen ausgespannt sind.

Das erste Zeichen der Differenzierung der Linsenanlage ist eine Änderung der Zellform. Das Epithel des Ektoderms nimmt eine gestreckte Form an. Diese Veränderung geschieht noch vor dem Auftreten der biochemisch faßbaren Differenzierung (γ-Kristalline) (Zwaan 1968). Die Zellverlängerung ist begleitet mit einer Anordnung der Kerne in den basalen Zellanteilen (McKeehan 1951).

Es tritt die Frage auf, welche Mechanismen bei der Formgebung zu langen, schlanken Zellen beteiligt sind und wodurch diese Zellform stabilisiert wird. Diskutiert werden auf der einen Seite Kräfte, die von außen

durch Druck die entsprechende Form bewirken sollen. Andererseits wird diesem passiven Mechanismus ein aktiver in der Zelle entgegengesetzt, der durch lokale Kontraktion Plasma in eine bestimmte Richtung preßt. Hierbei könnte man an eine gewisse Ähnlichkeit mit der amoeboiden Bewegung denken, die allerdings ein kontraktiles System erfordert (v. Keyserlingk 197o, Wohlfahrt-Bottermann 1964).

Filamente, die sich kontrahieren könnten, sehen wir auf unseren Aufnahmen nur zum Zeitpunkt der Abkugelung der Placode zum Linsenbläschen und sie scheinen nach unserer Meinung auch nur für diesen Vorgang verantwortlich zu sein. Auch Druck aus der Umgebung spielt bei der Formgebung der Linsenfasern keine Rolle, denn die Form der Fasern ist bei kultivierten Linsen, die keinem Druck ihrer Nachbarzellen ausgesetzt sind, die gleiche, wie bei der Entwicklung in vivo (Katoh und Bravermann 197o, Shapiro und Siegel 1969).

Ein anderer aktiver Vorgang, der für die Formgebung von Bedeutung wäre, ist das Auftreten von Mikrotubuli, wie es während der Spermiogenese (Ghazi 1971), in Thrombozyten, Vogelerythrozyten, in Axonen des Nervengewebes und beim Auswachsen von Myotuben beschrieben wird (Bensch und Malawista 1969, Hepler und Jackson 1968). Ebenso spielen Mikrotubuli im embryonalen Gewebe bei Formänderungen von Zellen eine Rolle, wie zum Beispiel bei der Gastrulation und bei der Neuralplattenbildung (Burnside 1971).

Auch in der sich entwickelnden Linsenplacode werden Mikrotubuli gefunden (Byers und Porter 1964). Nach unseren Ergebnissen sind Mikrotubuli in den frühen Stadien der Entwicklung zum Zeitpunkt der Linsenplacode

noch nicht zu sehen. Auf unseren Bildern treten Mikrotubuli erst am Tag 13 in den Linsenfasern, die lang in das Lumen des Bläschens wachsen, parallel zur Zellachse auf und später beim Wachstum der sekundären Linsenfasern, das vom Äquator aus erfolgt.

Auch nach den Ergebnissen von Pearce und Zwaan (197o) sind Mikrotubuli nur zeitweise besonders während der Entwicklung der langgestreckten Zellform und nur in der Interphase des Zellcyklus zu finden. Auch nach Behandlung mit Colcemid, das ein Verschwinden der Mikrotubuli bewirkt, wurde die Zellform nicht zerstört. Es müssen also bei der endgültigen Gestaltung der Linsenfasern noch andere Ursachen verantwortlich sein, wie zum Beispiel enge Zellkontakte, die sich nach unseren Ergebnissen im Laufe der Entwicklung der Linse immer mehr ausprägen.

In der Entwicklung der Zellform spielen die Mikrotubuli wahrscheinlich als Skelett für die Stabilisierung der Zelle eine Rolle. Sie könnten aber auch als Transportsystem wirken, was sich gut bei den langgestreckten Linsenfasern vorstellen ließe.

Auffällig ist im Laufe der Entwicklung eine starke Ausprägung der Linsenkapsel, die sich aus der subepithelialen Basalmembran entwickelt. Sie zeigt sowohl morphologisch als auch biochemisch - auch beim erwachsenen Tier - noch Ähnlichkeiten mit typischen Basalmembranen. Ihre Herkunft ist noch umstritten. Da sie aber offenbar sowohl von der Epithelseite als auch von der Mesenchymseite aus wächst, ist die Annahme berechtigt, daß beide Zelltypen zu ihrer Synthese und Bildung beitragen. Aufgrund des großen Anteils von Proteinen

- besonders Kollagen - und Polysacchariden (v. Bruchhausen und Merker 1965) ist die Beteiligung der Mesenchymzellen mit dem stark ausgeprägten rauhen endoplasmatischem Reticulum durchaus verständlich. Darüber hinaus könnten besonders die lipidreichen Bestandteile von den Epithelzellen geliefert werden. Das Vorkommen elektronendichter Granula in den Epithelzellen dicht unter der basalen Zellmembran könnte mit der Synthese und Sekretion der Basalmembran in Verbindung gebracht werden.

Wie aus der Darstellung hervorgeht, bleiben noch viele wesentliche Fragen der Induktion, der Formgebung der Linsenfasern und der Bildung der Linsenkapsel ungeklärt. Die rein morphologischen Untersuchungen bringen uns hier nicht weiter. Durch weitere histochemische und biochemische Untersuchungen läßt sich vielleicht in den nächsten Jahren ein tieferer Einblick in die komplizierten Vorgänge der Linsenentwicklung gewinnen.

Zusammenfassung

Es wurde licht- und elektronenmikroskopisch die normale Entwicklung der Linse bei Rattenembryonen eines Wistar Inzucht Stammes (Paderborn FW 68/69) vom Tag 12 bis Tag 2o der Schwangerschaft untersucht.

Es ergaben sich folgende Befunde:

Am frühen Tag 12 nehmen die kubischen Zellen des Ektoderms eine gestreckte Form an - es entwickelt sich die Linsenplacode. Am Rand der Placode treten Zelluntergänge auf (Mitte Tag 12), die zu einer Loslösung der Linsenanlage aus dem umgebenden Epithelverband führen. Man findet in dieser Zone alle Stadien des Zellverfalls und der Phagozytose der entstehenden Zelltrümmer.

Die flache Linsenplacode kugelt sich ab zum Linsengrübchen und schließlich zum Linsenbläschen. Zur Zeit dieser Vorgänge sind im Zellapex der Placodenzellen zahlreich Filamente - prallel zur Oberfläche - vorhanden, die an der Innenseite der Zellmembran ansetzen.

Die Ausbildung des Linsenbläschens ist mit dem Tag 12 abgeschlossen.

Am Tag 13 wachsen aus dem hinteren Linsenepithel die primären Linsenfasern in das Lumen des Bläschens. In diesen lang auswachsenden Zellen sind Mikrotubuli vorhanden.

Am Tag 14 ist das Lumen des Linsenbläschens fast vollständig geschlossen. Die Zellen des hinteren Linsenepithels verlieren - im Gegensatz zum vorderen Linsenepithel - ihre Zellkerne; der Gehalt an endoplasmatischen Reticulum und an Mitochondrien wird geringer.

Die Zahl der freien Ribosomen nimmt zu, man findet Ablagerungen von elektronendichtem Material. Zwischen den Zellen bestehen Membranbeziehungen.

Nach dem vollständigen Schluß des Linsenbläschens (Tag 14/15) erfolgt das weitere Wachstum der Linse von der Äquatorzone aus. Hier differenzieren sich Zellen des vorderen Linsenepithels zu Linsenfasern und verlieren ebenfalls ihre Kerne und einen Großteil ihrer Zellorganellen. Mikrotubuli sind in diesen Zellen vermehrt zu finden.

Vom Tag 16 an sind keine wesentlichen Veränderungen in der Linsenentwicklung mehr festzustellen.

Am Ende der Schwangerschaft zeigen die Linsenfasern im Querschnitt hexagonale Form. An den Eckpunkten bestehen ausgeprägte Membranbeziehungen.

Im Laufe der Entwicklung - vom Tag 12 bis gegen Ende der Schwangerschaft - wird die Ablagerung von elektronendichtem Material in den Linsenfasern, das sich vom umgebenden Hyaloplasma abhebt, immer stärker.

Die Linsenkapsel zeigt lamellenartigen Aufbau. Am Tag 12 bis Tag 13 besteht sie teilweise nur aus der Basalmembran. Weitere Schichten werden in den folgenden Tagen angebaut. Das Material für die Kapsel scheint teilweise von den Epithelzellen selbst zu stammen, teils scheint es von Mesenchymzellen im primären Glaskörper geliefert zu werden.

Diskutiert werden:

1. die von uns gefundenen und in der Literatur veröffentlichten Ergebnisse über den Ablauf und die Mechanismen der Linsenentwicklung;

2. morphologische Veränderungen, die mit der biochemischen Differenzierung einhergehen;

3. die Bedeutung der Nekrosen, die am Rande der Linsenplacode auftreten;

4. Vorgänge, die an der Formgebung von Linsenplacode zum Linsenbläschen beteiligt sind;

5. die Funktion der Mikrotubuli und

6. die Bildung der Linsenkapsel.

Literaturverzeichnis

Bensch, K.G., Malawista, S.E.: Mikrotubular crystals in mammalian cells, J. Cell. Biol. 4o, 95-1o2 (1969)

v. Bruchhausen, F., Merker, H.J.: Gewinnung und morphologische Charakterisierung einer Basalmembranfraktion aus der Nierenrinde der Ratte. Naunyn-Schm.Arch.exp.Path. und Pharmak. 251, 1-12 (1965)

Morphologischer und chemischer Aufbau isolierter Basalmembranen aus der Nierenrinde der Ratte Histochemie 8, 9o-1o8 (1967)

Byers, B., Porter, K.R.: Oriented microtubules in elongating cells of the developing lens rudiment after inductuion, Proc. Natl. Acad.Sci. 52, 1o91-1o99 (1964)

Burnside, B.: Micorotubules and microfilaments in Newt Neurulation, Develop.Biol.,26, 416-441 (1971)

Cohen, A.J.: The electron microscopy of the normal human lens, Invest. Ophth. 4, 433-442 (1965)

Dragomirow, N.: Ober die Faktoren der embryonalen Entwicklung der Linse bei Amphibien, Arch. Entmech. Org. 116, 633-668 (1929)

Froriep, A.: Handbuch der vergleichenden und experimentellen Entwicklungsgeschichte der Wirbeltiere, herausgegeben von Dr. Oscar Hertwig, Band II, Jena, Verlag von Gustav Fischer (19o5)

Ghazi, A.: Die Spermatidenstreckung während der Spermiohistogenese bei Ratten im elektronenmikroskopischen Bild. Inaugural-Dissertation, Freie Universität Berlin 1971, S. 1 - 2o

Gross, M., Virmaux, N., Mandel, P.: Ribonuclease activity in the lens during differentiation, Life Sciences 9, 1321-1329 (197o)

Heidekrüger, R., Merker, H.J.: Elektronenmikroskopische Untersuchung der Linsenentwicklung bei Rattenembryonen, Z. Anat. Entwickl.-Gesch. 136, 115-124 (1972)

Hepler, P.K., Jackson, W.T.: Microtubules and early stages of cell-plate formation in the endosperm of Haemankanthu Katherinae Baker, J. Cell. Biol. 38, 437-446 (1968)

Holtfreter, J.: Nachweis der Induktionsfähigkeit abgetöteter Keimteile, Arch. Entmech. Org. 128, 584-633 (1933)

Hunt, H.H.: A study of the fine structure of the optic vesicle and lens placode of the chick embryo during induction, Develop. Biol. 3, 175-209 (1961)

Huschke, E.: Ober die Entwicklung des Auges und die damit zusammenhängende Cyklopie, Meckel's Arch. Anat. u. Phys. (1832)

Katoh, A., Braverman, M.: Chick lens differentiation in vitro, J. of Morphol. 132, 109-120 (1970)

v. Keyserlingk, D.: Ober die Bedeutung des intracellulären kontraktilen Systems für die Lokomotion der Fibroblasten, Cytobiologie 1, 259-272 (1970)

Lerche, W., Wulle, K.G.: Electron microscopic studies on the development of the human lens, Ophthalmologica 158, 296-310 (1969)

Lewis, W.H.: Experimental studies on development of the eye in Amphibia, I. Origin of the lens Rana palustris, Am. J. Anat. 3, 505-536, (1904)

McKeehan, M.S.: Cytological aspects of embryonic lens induction in the chick, J. Exp. Zool. 117, 31-64 (1951)

O'Rahilly, R.: The early development of the eye in staged human embryos, Contrib. to Embryol. 38, 1-42 (1966)

Papaconstantinou, J., Stewart, J.A., Koehn, B.: A localized stimulation of lens protein synthesis by actinomycin D, Biochim. Biophys. Acta 144, 26-35 (1966)

Papaconstantinou, J., Stewart, J.A.: Stabilization of m-RNA templates in bovine lens epithelial cells, J. Mol. Biol. 29, 357-37o (1967)

A stabilization of RNA templates in lens cell differentation, Proc. Natl. Acad. Sci. 58,2 95-1o2 (1967)

Papaconstantinou, J., Julku, E.M.: The regulation of ribosomal RNA synthesis and ribosomal assembly in the vertebrate lens, J. cell Physiol. 72,3, 161-169 (1968)

Papaconstantinou, J.: Molecular aspects of lens cell differentation, Science 156, 338-346 (1967)

Rabaey, M., Lagasse, M.: Electron microscopic observations on the developing lens of the Golden Hamster. Their relation to protein synthesis. Eye Structure, II. Symp. Ed. by J.W. Rohen, Schattauer Verlag, Stuttgart, 1965, p. 371-382

Rabl. C.: Über den Bau und die Entwicklung der Linse
II Reptilien und Vögel, Zeitschr. wiss. Zool. Band LXV (1899);
III Säugetiere, Zeitschr. wiss. Zool. Band LXVII (19oo)

Reeder, R., Bell, E.: Short - and longlived messenger RNA in embryonic chick lens, Science 15o, 71-72 (1965)

Remak, zit. in: Die Entwicklung des Auges, Handbuch der vergleichenden und experimentellen Entwicklungsgeschichte der Wirbeltiere, Band II, Jena, Verlag Gustav Fischer (19o5)

Roberto, D.: Studies on the antigenic structure of the eye using fluorescent antibody technique Brit. J. Ophth. 41, 338-35o (1957)

v. Sallmann, L., Grimes, P., Albert, D.: Histogenesis of the lens capsule in tissue culture, Am. J. Ophthal. 68, 435-438 (1969)

Schwann, zit. in: Die Entwicklung des Auges, Handbuch der vergleichenden und experimentellen Entwicklungsgeschichte der Wirbeltiere, Band II Jena, Verlag Gustav Fischer (19o5)

Schweichel, J.U., Merker, H.J.: Das elektronenmikroskopische Bild des sogenannten physiologischen Zelltodes bei Rattenembryonen, in Vorbereitung 1972

Scott, R.B., Bell, E.: Messenger RNA utilization during development of chick embryo lens, Science 147, 4o5-4o7 (1965)

Shapiro, A.L., Siegel, J.M., Scharff, M.D., Robbins, E.: Characteristics of cultured lens epithelium, Invest. Ophthal. 8, 393-4oo (1969)

Shubert, E.E., Trevithick, J.R., Hollenberg, M.J.: Localization of gamma crystallins in the developing lens of the rat, Can. J. Ophthalmol. 5, 353-365 (197o)

Spemann, H.: Ober Correlationen in der Entwicklung des Auges, Verh. Anat. Ges. 15, Vers. in Bonn (19o1)

Tiedemann, H.: Factors determining embryonic differentation, J. of cell. Physiol., Suppl. II Vol. 72, 129-144 (1968)

Webster, D.A., Gross, J.: Studies on possible mechanisms of programmed cell death in the chick embryo Develop. Biol. 22, 157-184 (197o)

Wohlfahrt-Bottermann, K.E.: Cell structures and their significance for ameboid movement, Internat. Rev. Cytol. 16, 61-132 (1964)

Dynamik der Zelle, Mikroskopie 23, 61-96 (1968)

Wrenn, J.T., Wessels, N.K.: An ultrastructural study of lens †nvagination in the mouse, J. exp. Zool. 171, 359-367 (1969)

Young, R.W., Ocumpaugh, D.E.: Autoradiographic studies on the growth and development of the lens capsule in the rat, Invest. Ophthal. 12, 583-591 (1966)

Zwaan, J.: Lens specific antigens and cytodifferentiation in the developing lens, J. cell. Physiol. 72 Suppl. 1, 47-71 (1968)

Zwaan, J., Pearce, T.L.: Mitotic activity in the lens rudiment of the chicken embryo before and after the onset of crystallin synthesis, I. Results of treatment with Colcemid, Wilhelm Roux Arch. Entw. Mech. Org. (197o)

A light and electron microscopy study of all behavior and microtubules in the embryonic chicken lens using Colcemid, J. Embryol. exp. Morph. 23, 491-5o7 (197o)

Bildanhang

Abb. 1

Rattenembryo: Linsenanlage, früher Tag 12
Vergrößerung 1 : 7ooo
Kopfektoderm aus der Nähe der Linsenplacode
Typische Zweischichtigkeit des Ektoderms mit basalen kubischen Zellen (E) und flachen oberflächlichen Peridermzellen (P).
BM = Basalmembran
M = Mesenchymzellen
I = mesenchymaler Interzellularraum

P
P
E
E
E
BM
BM
I
M
μ
0

Abb. 2

Rattenembryo: Linsenanlage, Tag 12
Vergrößerung 1 : 42ooo
Spalt zwischen hinterem Linsenepithel (LE) und
Neuroepithel des Augenbechers (NE)
mit zahlreichen elektronendichten Granula (o),
wahrscheinlichen Glucosaminoglykanen und feinen
Kollagenfilamenten ( ). Die Basalmembran ist
teilweise bereits vorhanden ( ), teils in Bildung
begriffen (x) oder noch fehlend (✱).
M = Mitochondrien

NE
M
M
M
M
M
M
NE
NE
I
I

Abb. 3

Rattenembryo: Linsenanlage, Tag 12
Vergrößerung 1 : 40000
Apikale Teile der Epithelzellen aus der Linsenplacode mit Zellkontakten (↗) und Filamentbündeln (✱).
o = freie Ribosomen

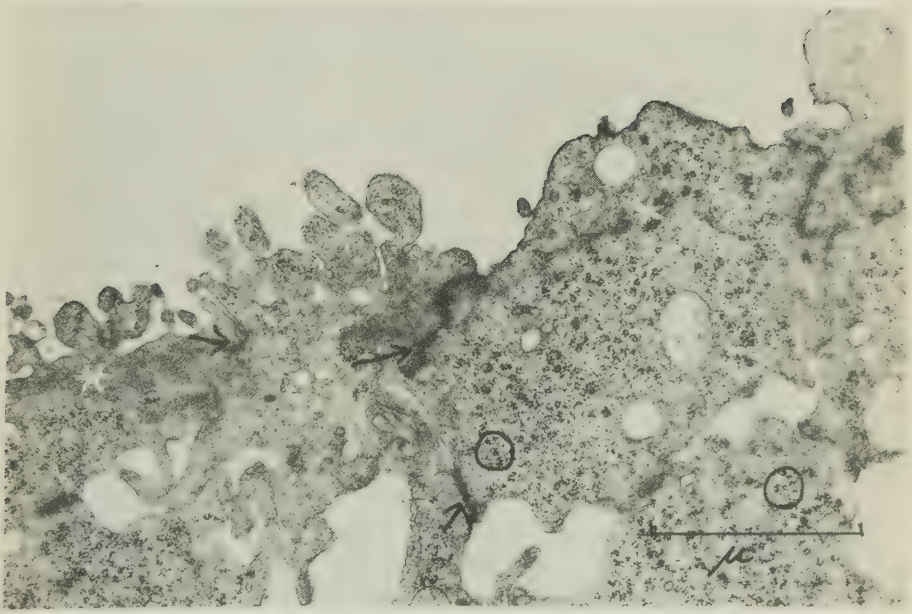
μ

Abb. 4

Rattenembryo: Linsenanlage, Mitte Tag 12
Fotomontage aus dem Randbereich der Linsenplacode
mit zahlreichen phagozytierten Zelltrümmern (x).
Bei (✱) Abschnürung einer Zelle.
$\uparrow_1$ = Richtung normales Kopfektoderm
$\uparrow_2$ = Richtung Linsenplacode
M = Mesenchym
K = Kapillare
Vergrößerung 1 : 4ooo

M
M
1
2
μ

Abb. 5

Rattenembryo: Linsenanlage, Mitte Tag 12
Ausschnitt aus Abb. 4
Vergrößerung 1 : 1o5oo
Randbereich zwischen normalem Kopfektoderm (↑) und Linsenplacode (↑) mit zahlreichen phagozytierten Zelltrümmern (x).
BM = Basalmembran

BM

Abb. 6

Rattenembryo: Linsenanlage, Tag 13
Vergrößerung 1 : 7ooo
Hinteres Linsenepithel am Beginn der Streckung
L = Lumen des Linsenbläschens
N = Kerne der langgestreckten Epithelzellen
(↗) = Epithel - Mesenchymgrenze

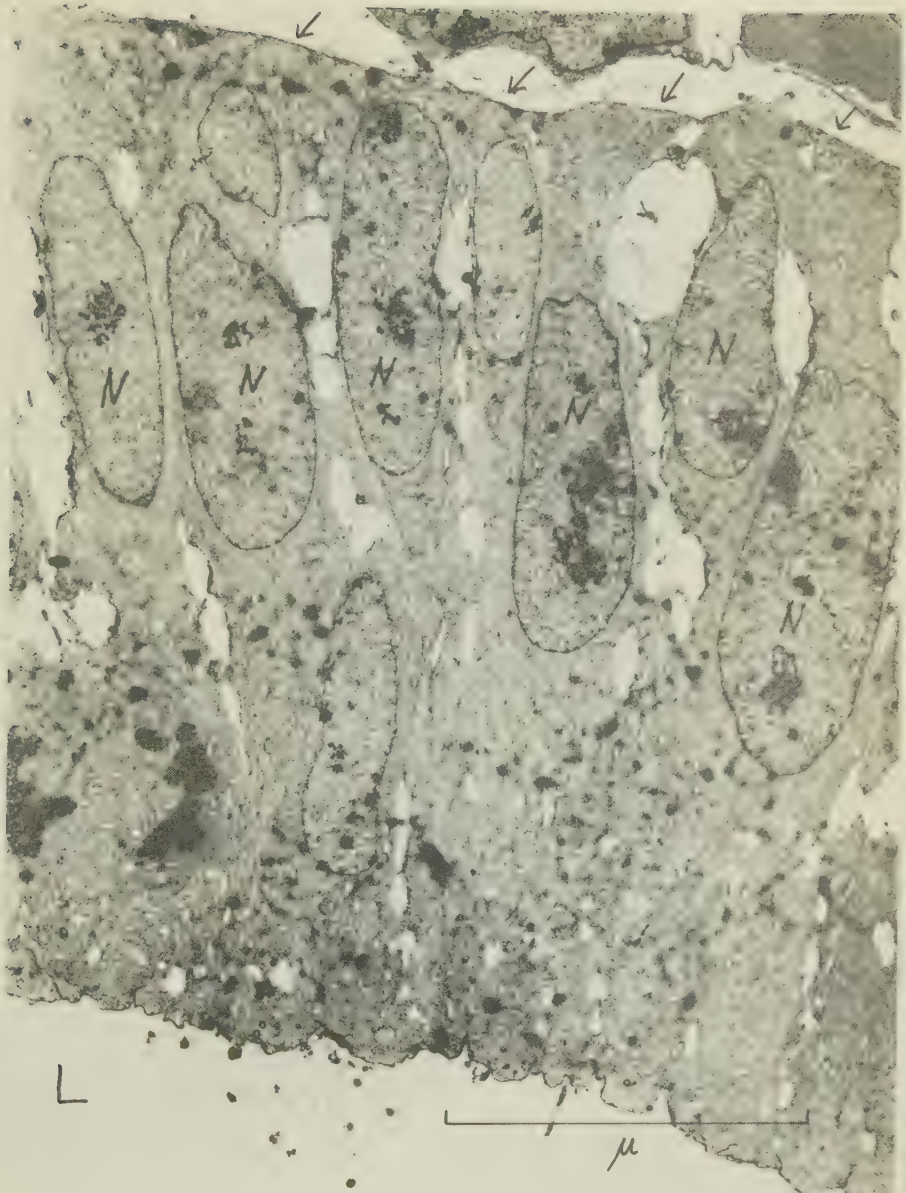
N
N
N
N
N
N
L
μ

Abb. 7

Rattenembryo: Linsenanlage, Tag 13
Vergrößerung 1 : 40000
Laterale Anteile von zwei hinteren Linsenepithelzellen mit zahlreichen Polysomen (o), Mitochondrien (M) und zahlreichen Mikrotubuli (↑).
I = Interzellularraum
↔ = Zellkontakte

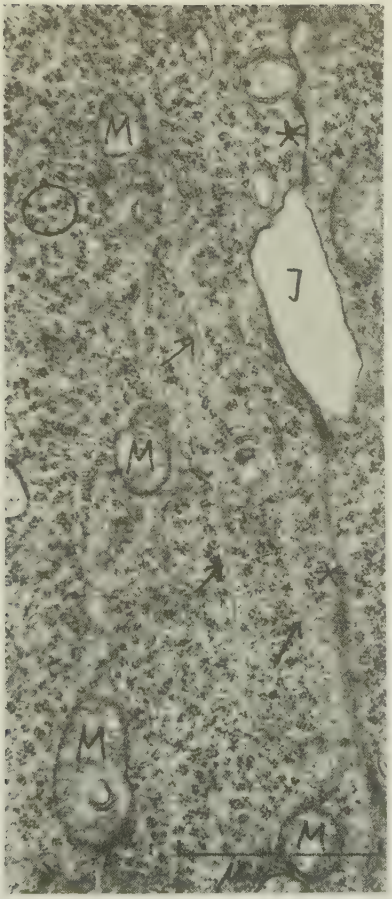
M
J
M
M
M

Abb. 8

Rattenembryo: Linsenanlage - Kapselbildung, Tag 13
Vergrößerung 1 : 63ooo
Ausschnitt aus einer hinteren Linsenepithelzelle mit Mitochondrien (M), Hohlräumen des rauhen endoplasmatischen Reticulums (x) und vielen Polysomen (o), Basalmembran bzw. Linsenkapsel (↗) in Bildung begriffen.

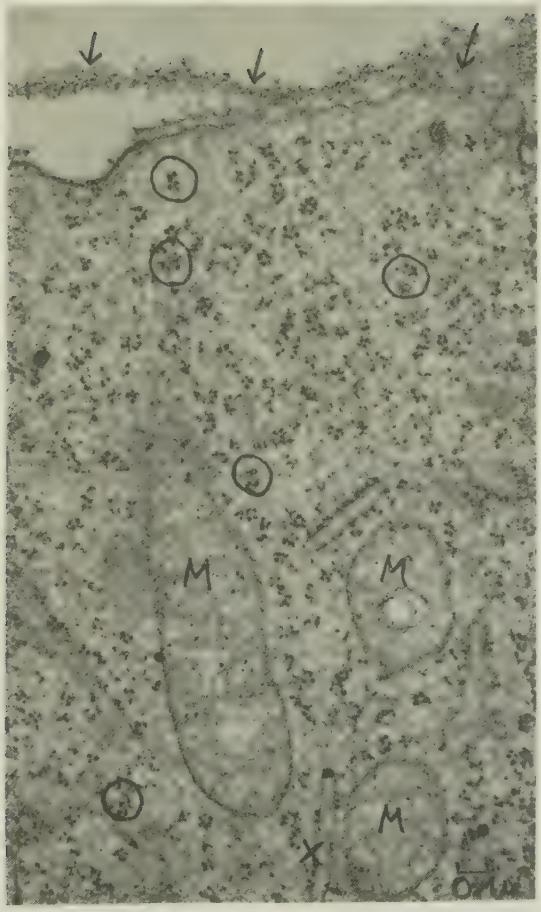
M
M
M
X

Abb. 9

Rattenembryo: Linsenanlage - Kapselbildung, Tag 13
Vergrößerung 1 : 21ooo
Spaltraum zwischen hinterem Linsenepithel (LE) und Neuroepithel des Augenbechers (NE) mit aktiven Mesenchymzellen (M), aktiven Fibroblasten und zahlreichen kollagenen Filamenten (↗). Die Basalmembran um die Linse ist im Vergleich mit den neuroepithelialen Basalmembranen (x) bereits deutlich verbreitert.
BM = Basalmembran bzw. Linsenkapsel

BM
M
BM
M
1 µ

Abb. 1o

Rattenembryo: Linse, Tag 14
Vergrößerung 1 : 7ooo
Grenze zwischen vorderem Linsenepithel (E_1) und hinterem Linsenepithel (E_2). Die Zellen des vorderen Epithels (E_1) besitzen Kerne (N).
L = Rest des Lumens
Mi = Mitosen

N
E2
Mi
E1
E2
N
N
E2
E1
Mi
N
L
E1
μ

Abb. 11

Rattenembryo: Linsenfasern, Tag 14
Vergrößerung 1 : 7ooo
Querschnitt durch die gestreckten Zellen des hinteren Linsenepithels (= primäre Linsenfasern). Die Zellen haben wenig Organellen und noch vereinzelt Kerne (N).

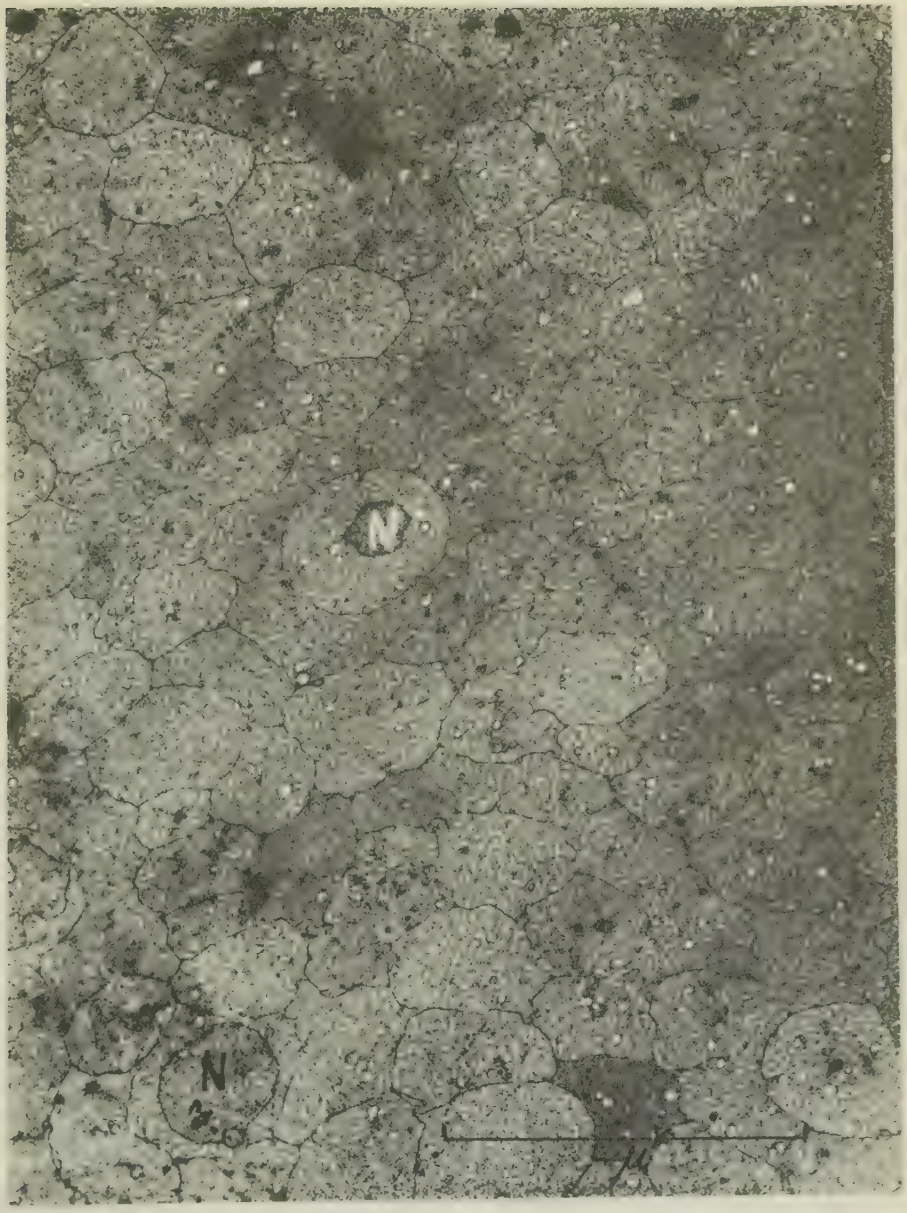
N
N

Abb. 12

Rattenembryo: Linsenfasern, Tag 14
Vergrößerung 1 : 49ooo
Kontaktzone zwischen zwei Linsenfasern mit einer zonula adhaerens (↑), einer macula adhaerens (↥) und einer zonula occludens (↥). Im Cytoplasma befinden sich Reste des rauhen endoplasmatischen Reticulums (x) und eines Mitochondriums (M). Polysomen sind zahlreich vorhanden.

M
μ

Abb. 13

Rattenembryo: Linse, Tag 14
Vergrößerung 1 : 7ooo
Vorderes Linsenepithel mit intakten Kernen (N) und Kernkörperchen (No)und zahlreichen Zellorganellen.

Nc
N
Nc
N
N
N
Nc
μ

Abb. 14

Rattenembryo: Linsenkapsel, Tag 14
Vergrößerung 1 : 2ooo
Linsenrand im äquatorialen Bereich
mit verdichter und geschichteter Basalmembran (BM).
E = Endothelzellkern
K = Kapillare
I = epithelialer Interzellularspalt

BM
E
K
J
BM
J
E
K
BM
J

Abb. 15

Rattenembryo: Linsenkapsel, Tag 17
Vergrößerung 1 : 84ooo
Dicke Basalmembran (BM) (Linsenkapsel) bei höherer Vergrößerung
Der Aufbau aus einem Netzwerk feiner Filamente ist deutlich sichtbar. Zum Mesenchym hin besteht eine zunehmende Verdickung der Filamente und Radiärstellung (↑).
F = Fibroblastenfortsatz
E = hinteres Linsenepithel

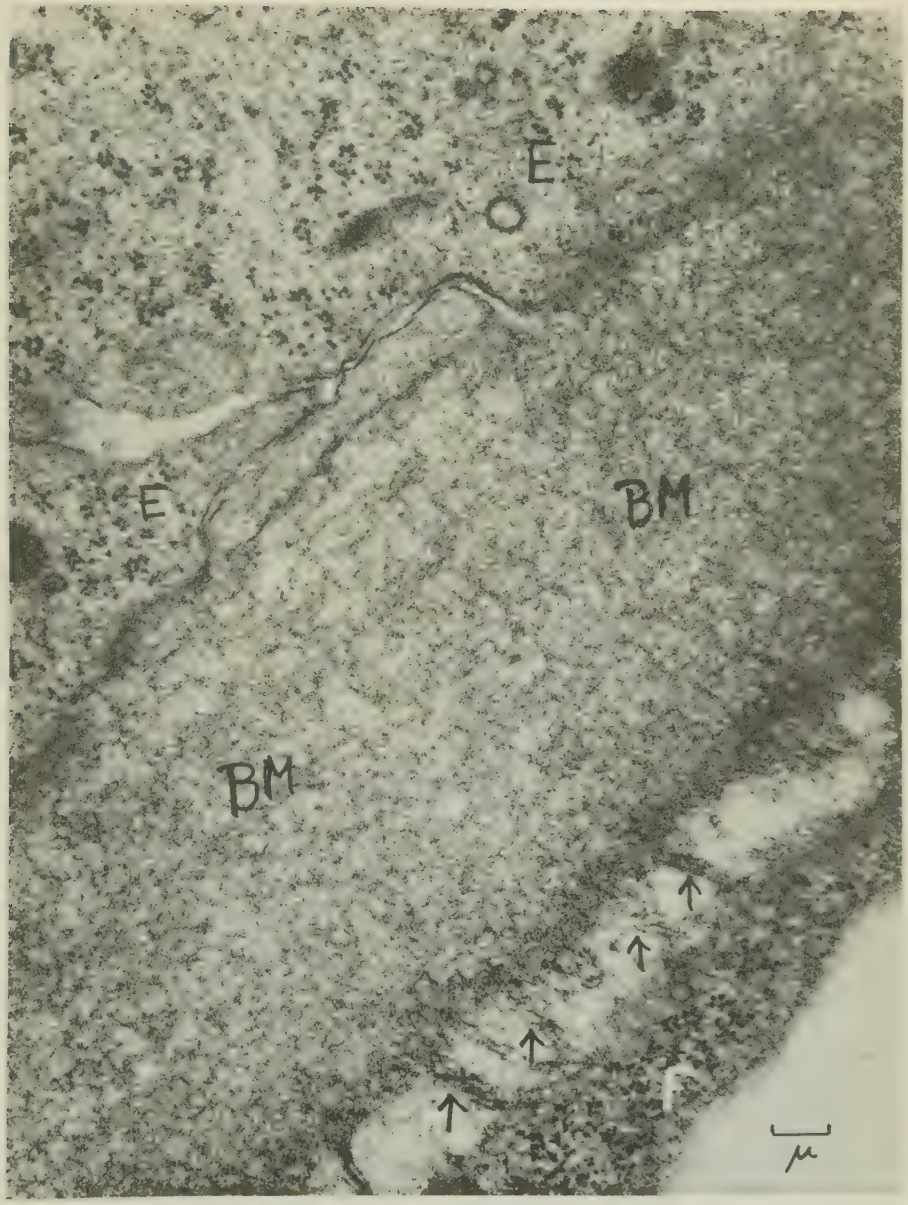
E
E
BM
BM
μ

Abb. 16

Rattenembryo: Grenze vorderes - hinteres Linsenepithel, Tag 15
Vergrößerung 1 : 7ooo
Das Lumen ist vollständig geschlossen.
Die Zellen des vorderen Epithels (E_1) besitzen Kerne (N) und Organellen. Im hinteren Linsenepithel (E_2) findet man Ablagerungen von elektronendichtem Material (x).
Mi = Mitose
M = Mitochondrium
BM = Basalmembran = Linsenkapsel
ER = endoplasmatisches Reticulum

BM
ER
E1
N
N
M
X
X
E2
μ

Abb. 17

Rattenembryo: Linse, Tag 15
Vergrößerung 1 : 63ooo
Linsenfaserentwicklung im Bereich des Äquators.
Im Cytoplasma befinden sich zahlreiche Mikrotubuli (MT), Reste von Golgiapparaten (G), Polysomen (o) und einzelne Mitochondrien (M).

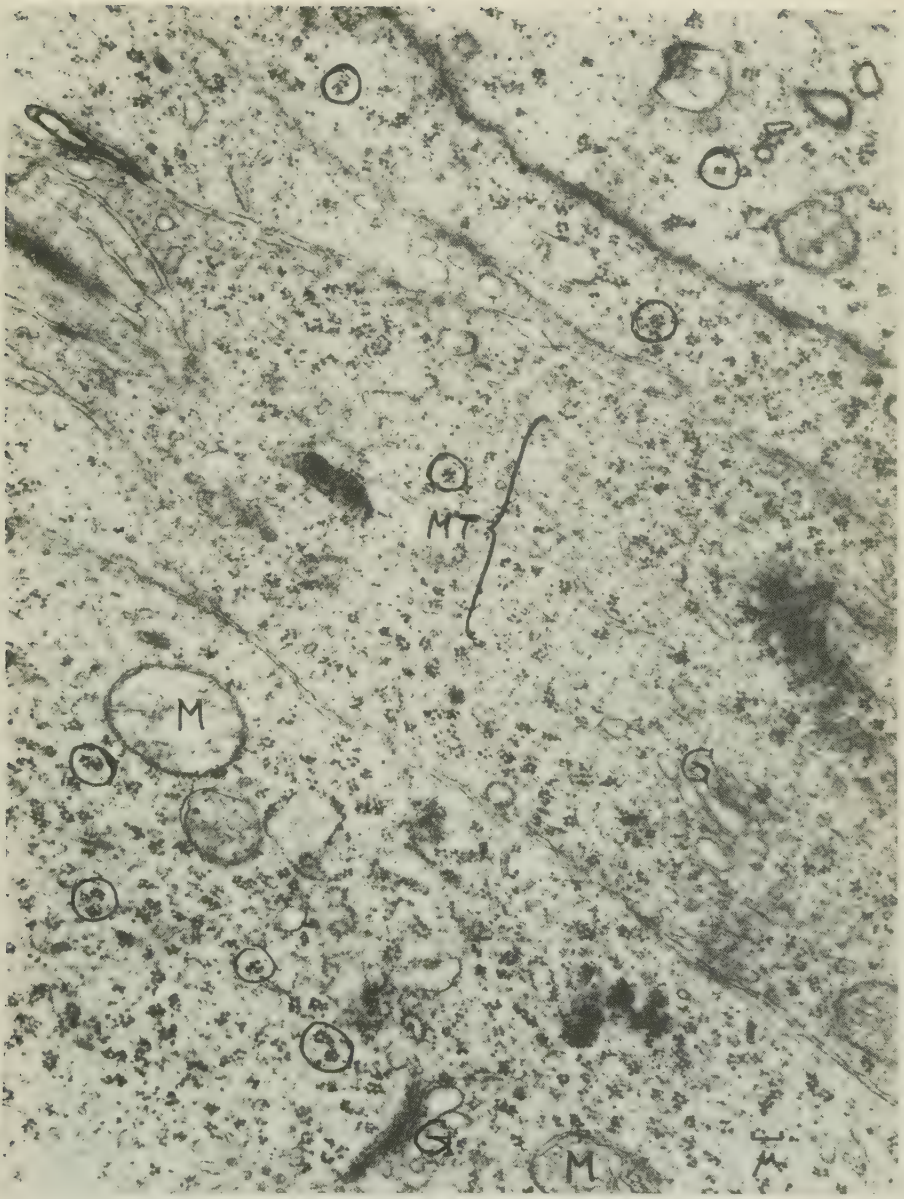
MT
M
G
M
G
M

Abb. 18

Rattenembryo: Linsenfasern, Tag 16
Vergrößerung 1 : 21ooo
Querschnitt durch die dichtgepackten Linsenfasern mit einzelnen Mitochondrien (M), freien Ribosomen (o), kleinen Vesikeln (x) und engem Zellkontakt mit lokalisierten Verdichtungen des peripheren Cytoplasmas (↑).

M
M
M

Abb. 19

Rattenembryo: Linsenfasern, Tag 17
Vergrößerung 1 : 35ooo
Linsenfasern mit noch einigen Mitochondrien (M),
Polysomen (o) und ausgeprägten Membranstrukturen (↑).
Zunehmende Einlagerung eines homogenen bis fein-
granulären Materials in das Grundplasma (x).

M
1μ

Herrn Professor Dr. med. H. J. M e r k e r danke ich herzlich für die Oberlassung des Themas und für die freundliche Hilfe bei der Durchführung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt auch den Assistenten und Mitarbeitern des II. Anatomischen Institutes der Freien Universität Berlin, die mir für die lichtmikroskopische und elektronenmikroskopische Arbeit jede Unterstützung gewährten.

Lebenslauf

Am 16. Februar 1947 wurde ich als Sohn des Lehrers Rudi Heidekrüger und seiner Ehefrau Hiltrud, geborene Kluge, in Berlin geboren.

Von 1954 bis 1957 besuchte ich die Grundschule in Berlin-Wittenau. Von 1958 bis 1967 war ich Schüler des Canisius-Kolleg Gymnasiums in Berlin. 1967 legte ich dort die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1967 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin.
Am Ende des Sommersemesters 197o bestand ich das Physikum.
Nach weiteren sechs Semestern legte ich im Wintersemester 1971/73 das Staatsexamen an der Freien Universität Berlin ab.
Ab 1. April 1973 arbeite ich als Medizinalassistent auf der chirurgischen Abteilung des Königswarter Krankenhauses in Berlin-Lichterfelde.

Der Präsident der Freien Universität Berlin
- Universitätsdruckerei -

1 Berlin 41, Kelchstraße 31

Lebenslauf

Am 16. Februar 1947 wurde ich als Sohn des Lehrers Rudi Heidekrüger und seiner Ehefrau Hiltrud, geborene Kluge, in Berlin geboren.

Von 1954 bis 1957 besuchte ich die Grundschule in Berlin-Wittenau. Von 1958 bis 1967 war ich Schüler des Canisius-Kolleg Gymnasiums in Berlin. 1967 legte ich dort die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1967 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin.
Am Ende des Sommersemesters 197o bestand ich das Physikum.
Nach weiteren sechs Semestern legte ich im Wintersemester 1971/73 das Staatsexamen an der Freien Universität Berlin ab.
Ab 1. April 1973 arbeite ich als Medizinalassistent auf der chirurgischen Abteilung des Königswarter Krankenhauses in Berlin-Lichterfelde.

Der Präsident der Freien Universität Berlin
- Universitätsdruckerei -

1 Berlin 41, Kelchstraße 31